

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-249744

(43)Date of publication of application : 04.09.1992

(51)Int.Cl.

G01N 21/01

G01N 21/59

G01N 21/75

G01N 35/00

(21)Application number : 02-418676

(71)Applicant : SHIMADZU CORP

(22)Date of filing : 29.12.1990

(72)Inventor : MATSUMOTO JUNICHI

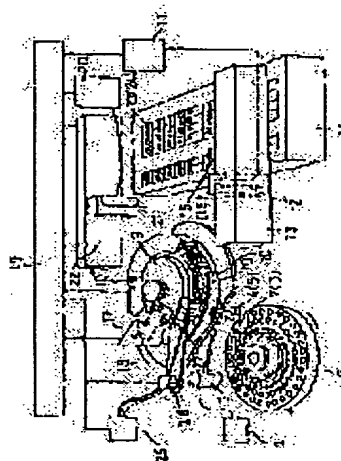
## (54) AUTOMATIC APPARATUS FOR BIOCHEMICAL ANALYSIS

## (57)Abstract:

PURPOSE: To shorten the total time for analysis in a biochemical analysis by preestimating by computation whether or not an abnormality value comes out in a process of a reaction, on the basis of the absorbance of a reaction liquid which changes with time.

CONSTITUTION: Using as parameters absorbance data at each prescribed reaction time after distribution of a first reagent in respect to items of a first reagent system, absorbance data obtained likewise after distribution of a second reagent in respect to items of a second reagent system, absorbance data at a reaction time determined beforehand in respect to a standard sample liquid and an optical density value of a reaction reagent blank liquid, a computer 19 for control and data processing executes end-point measurement and calculates a quantitative value of each constituent to be

measured, by conversion. Herein a regression formula is determined on the basis of the absorbance at the reaction time in a process of a reaction, a value of density or activity is calculated, this value is compared subsequently with a threshold value set beforehand, a reinspection request signal is issued immediately when the value exceeds the threshold value, and a control is made so that an operation for reinspection be executed. In the case when the reinspection is not needed, the density is outputted on the basis of the absorbance data obtained.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-249744

(43) 公開日 平成4年(1992)9月4日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N	21/01	Z	7370-2 J	
	21/59	Z	7370-2 J	
	21/75	Z	7235-2 J	
	35/00	A	8310-2 J	

審査請求 有 請求項の数 1 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平2-418676	(71) 出願人	000001993 株式会社島津製作所 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地
(22) 出願日	平成2年(1990)12月29日	(72) 発明者	松本 順一 京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会 社島津製作所三条工場内
		(74) 代理人	弁理士 野河 信太郎

(54) 【発明の名称】 生化学自動分析装置

(57) 【要約】

【目的】 異常値が検出された場合の再検操作がしばしば必要な生化学分析における総分析時間を短縮化させる。

【構成】 経時的に変化する反応液の吸光度に基づいて、反応途中で異常値が出るかどうかを演算予測させ、これにリンクして再検操作の開始を行うよう構成する。

【効果】 最終分析結果の出力前に再検操作が並行して進行するため、総分析時間が著しく短縮化する。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 検体と試薬とを混合して反応させる反応部、この反応部で得られる反応液について経時的に変化する吸光度を反応が完結するまで一定時間毎に測定して記憶し、これらの記憶吸光度の変化又は変化率に基づいて検体中に含まれる目的成分の濃度又は活性値を演算して出力する演算部を備えてなり、上記演算部が、(a) 経時的に変化する吸光度に基づいて上記濃度又は活性値を算出する迅速モード、及び(b) 上記濃度若しくは活性値を、反応完結状態における吸光度に基づいてエンドポイント法により、又は全測光区間の吸光度の変化率に基づいてレート法により算出する通常モードのいずれかに演算モードを切替える演算モード切替手段と、迅速モードでの濃度若しくは活性値を予め設定された閾値と比較しこの閾値を越えた場合にその検体についての再検操作を開始するよう制御し、閾値以内であれば演算モードを通常モードに切替えて濃度若しくは活性値を出力する演算作動部を具備してなる生化学自動分析装置。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は生化学自動分析装置に関する。さらに詳しくは、血清や尿などの多成分を含む生化学試料（以下検体という）中の目的成分濃度又は活性値を測定する生化学自動分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来から血清や尿などの多成分を含む検体中の目的成分濃度又は活性値を分析するには、検体中に1種又は2種以上の所定の反応試薬を混合して反応させ、この反応によって生じる反応液の光学濃度値（吸光度値、蛍光光度値等）の変化や反応途中の変化率に基づいて所定成分を定量する方法が、いわゆるエンドポイント法やレート法として知られており、各種生化学自動分析装置に適用されている。

【0003】 上記生化学自動分析装置の代表的なものとしては、検体分注位置、試薬分注位置、測光部の順に多数の反応管を順次回転移送する反応ディスクを備え、上記測光部がこの反応ディスクと同じ軸の回りに往復回転しながら、試薬分注後の検体-試薬反応液の光学濃度を一定時間間隔で経時的に測定しよう構成されたシングルマルチ自動分析装置が挙げられる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 上記のごとき生化学自動分析装置では、各成分の測定法は成分毎に1つに決められていて、1つの検体に対して複数の成分を測定する場合には、最後に測定する項目が最終測光位置を過ぎるまで結果は出力されない。すなわち試薬分注から最終測光位置までの最大反応時間は固定されている。従って、上記従来の装置ではどんなに急いでも結果出力まで一定時間待たねばならず、異常検体についての再検操作もそ

2

の後にわざわざ得なかった。この発明はかかる状況に鑑み為されたものであり、再検操作をも含む結果出力までの時間短縮を図ることができる生化学自動分析装置を提供しようとするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 かくしてこの発明によれば、検体と試薬とを混合して反応させる反応部、この反応部で得られる反応液について経時的に変化する吸光度を反応が完結するまで一定時間毎に測定して記憶し、これらの記憶吸光度の変化又は変化率に基づいて検体中に含まれる目的成分の濃度又は活性値を演算して出力する演算部を備えてなり、上記演算部が、(a) 経時的に変化する吸光度に基づいて上記濃度又は活性値を算出する迅速モード、及び(b) 上記濃度若しくは活性値を、反応完結状態における吸光度に基づいてエンドポイント法により、又は全測光区間の吸光度の変化率に基づいてレート法により算出する通常モードのいずれかに演算モードを切替える演算モード切替手段と、迅速モードでの濃度若しくは活性値を予め設定された閾値と比較しこの閾値を越えた場合にその検体についての再検操作を開始するよう制御し、閾値以内であれば演算モードを通常モードに切替えて濃度若しくは活性値を出力する演算作動部を具備してなる生化学自動分析装置が提供される。

【0006】 この発明の生化学自動分析装置は、演算部を以下に述べる構成とし、かつこの演算部を作動する演算作動部を設ける以外は、当該分野で公知の生化学自動分析装置を基本構成として用いることができる。この基本構成はここにシングルマルチ自動分析装置が好ましい。

【0007】 この発明の装置の演算部においては、迅速モード及び通常モードの2つの演算モードが設定される。ここで迅速モードとは、再検が必要かどうかを迅速に判断する演算モードを意味し、通常モードとは検体に対する通常の演算モードを意味する。上記迅速モードでの演算方法はレート法であってもよく、エンドポイント法であってもよい。通常エンドポイント法による測定は、検体と試薬との反応が完結した定常状態における吸光度（終点吸光度）を測定し、この吸光度から所定の演算式に基づいて検体中の目的成分の濃度又は活性値を算出するものであり、このことから従来の公知の分析装置では最終測光位置において測定される反応完結時の吸光度が用いられる。しかし、再検用ワークシートを発行する場合、時間を短縮して早く再検操作に移行することが重要となるため、反応途中において得られる経時的に変化する吸光度をもって目的成分の濃度又は活性値を算出しよう構成されたところがこの発明の新規な点の1つである。

【0008】 この発明の装置において、迅速モードでの演算に用いられる吸光度は、反応途中で得られたものが

対象とされ、測定開始から結果出力までの時間短縮の点から、検体・試薬混合後の反応開始からできるだけ早い時期に測定されたものを用いることが好ましい。

【0009】この発明の装置において、上記迅速モードに設定される演算法としては、1つ又はそれ以上の演算法が挙げられる。

【0010】上記迅速モードにおける演算法としては、例えば、

1) 反応途中、吸光度がまだ変化している段階での吸光\*

$$C = K' \{ (A_{s2} - A_{s1}) - (A_{b2} - A_{b1}) \} \dots (2)$$

に従って濃度Cを算出する2点法による方法、

3) 反応途中の時間 $t_1 \sim t_2$ における吸光度 $A_{s1} \sim A_{s2}$ を利用して回帰式を求めて最終測定時間 $t_r$ における吸光度(終点吸光度) $A_r$ を予測し、上記式(1)を適用して濃度Cを算出する方法、

4) 上記3と同様にして $t=0$ の吸光度を予測し、2点法により上式(2)を用いて濃度Cを求める方法等が挙げられる。上式(1)における、 $K$ 、 $(A_{s2} - A_{b2})$ や、上式(2)における、 $K'$ 、 $(A_{b2} - A_{b1})'$ は再検判断用のみ必要な値であるので別途求めておく必要があるが、他の定数は通常分析用のものがそのまま用いられる。なお、上記例において、1)及び3)に関してはクロモゲンの影響を受ける可能性があるがこれは反応試薬添加後の吸光度を差引くいわゆる検体ブランク法の併用で、時間は短縮したままで補正をすることができる。

【0011】一方、この発明の装置において、通常モードでの演算は、エンドポイント法又はレート法のいずれかで処理される。

【0012】またこの発明の装置の演算部においては、該演算部における演算モードが迅速モード又は通常モードのいずれかに設定可能な演算モード切替手段が設けられる。またさらに上記演算部には、迅速モードでの濃度若しくは活性値を算出し、又は上記両演算モードによる演算値を出力する演算作動部が具備される。該作動部と上記切替手段はマイクロコンピュータを用いて構成することができる。

【0013】

【作用】この発明によれば、検体と試薬とが混合された後、反応開始から反応途中を経て反応完了まで一定時間毎に吸光度が測定されて記憶されるが、まず反応途中の吸光度の変化又は変化率に基づいて検体中の目的成分の濃度又は活性値が算出され、この濃度を用いて再検の要・不要の判定が行われる。その後同じ検体についての目的成分の濃度又は活性値が反応完了時の吸光度に基づいてエンドポイント法により、又は全測定区間の吸光度の変化率に基づいてレート法により算出されることとなる。

【0014】以下実施例によりこの発明を詳細に説明するが、これによりこの発明は限定されるものではない。

\*度を利用して、

【式1】

$$C = K \times (A_{s2} - A_{b2}) \dots (1)$$

(ここで $K$ は検量線定数、 $A_s$ は反応液吸光度、 $A_b$ は試薬ブランク吸光度)を用いて濃度Cを算出する方法、

2) 反応途中の時間 $t_1$ 、 $t_2$ における吸光度 $A_{s1}$ 、 $A_{s2}$ を利用して次式：

【式2】

【0015】

【実施例】第1図はこの発明の生化学自動分析装置の一例の要部構成説明図である。該図において1は試料(=検体)分注ポンプ、2は試料分注ノズル、3は試料分注ノズル移動機構、4、5はそれぞれ標準試料容器及び標準試料、6は試料用ターンテーブル、7、8はそれぞれ試料容器及び試料、9は反応ディスク、10、10'、10''は反応セル、11は第1試薬分注ポンプ、12は第1試薬分注ノズル、13は第1試薬分注ノズル移動機構、14は試薬庫、15、16はそれぞれ第1試薬容器及び第1試薬、17は分光器、18は分光器移動機構、19は制御及びデータ処理コンピュータ、20は第2試薬分注ポンプ、21は第2試薬分注ノズル、22は第2試薬分注ノズル移動機構、23、24はそれぞれ第2試薬容器及び第2試薬、25は洗浄ポンプ、26は洗浄ノズル上下機構、27は洗浄ノズルである。

【0016】かかる装置において、試料分注ポンプ1と連結されている試料分注ノズル2が試料分注ノズル移動機構3によって移動し、標準試料容器4から一定量の標準試料5を吸引し、続いて試料用ターンテーブル6にセットされた試料容器7から一定量の試料8を吸引し、反応ディスク9に配置されている反応セル10の中に試料8及び標準試料5を分注する。反応ディスク9が回転して反応セル10が1ステップ進んだところで、第1試薬分注ポンプ11と連結されている第1試薬分注ノズル12が第1試薬分注ノズル移動機構13によって移動し、試薬庫14内にセットされている第1試薬容器15から一定量の第1試薬16を吸引し、続いて反応セル10'の所に移動して反応セル10'内に分注する。このとき、1試薬系の反応試薬を用いる項目の反応セルについて、分光器17が分光器移動機構18により反応ディスク9と同じ軸の回りに往復回転しながら制御及びデータ処理コンピュータ19に記憶する。

【0017】次いで反応セル10が反応セル10''の位置に来たところで第2試薬分注ポンプ20と連結した第2試薬分注ノズル21が第2試薬分注ノズル移動機構22に上がって移動し、試薬庫14内にセットされている第2試薬容器23から一定量の第2試薬24を吸引し、続いて反応セル10''のところに移動して2試薬系の反応試薬を用いる項目の反応セル10''内に分注する。第

5

2試薬添加後に反応セル10"が洗浄ポンプ25に連結され、洗浄ノズル上下機構26により上下する洗浄ノズル27の位置に進むまでの間も前記のごとき各位置での吸光度A<sub>i</sub>が測定されコンピュータ19に記憶されている。

【0018】そして、制御及びデータ処理コンピュータ19は、各部の動作を同期制御すると同時に、1試薬系の項目については第1試薬分注後（反応開始後）から一定時間毎の反応時間（ $t_1, t_2, \dots$ ）における吸光度データ [As (1)、As (2) ……]、及び2試薬系の項目については第2試薬分注後（反応開始後）から一定時間毎の反応時間（ $t_1, t_2, \dots$ ）における吸光度データ [As (1)、As (2) ……] と、予め標準試料液について求められた反応時間（ $t_1, t_2, \dots$ ）における吸光度データ [As<sub>t</sub> (1)、As<sub>t</sub> (2) ……] 及び反応試薬ブランク液の光学濃度値Abをパラメータとして下記式からエンドポイント測定を行い、各測定成分の定量値を換算測定する。またさらに制御及びデータ処理コンピュータ19には、反応途中の吸光度データを用いて演算処理する迅速モードと、反応完了時の吸光度データを用いて演算処理する通常モードとを切換える演算モード切替プログラムが設定されており、分析開始時には、迅速モード側が選択されている。

【0019】ここで、上記実施例の装置の制御及びデータ処理コンピュータ19には、反応途中の反応時間  $t_1 \sim t_n$  における吸光度  $A_{s1} \sim A_{sn}$  に基づいて回帰式、例えば  $[Y = k / (X - a) + b]$  を求め、最終測定時間  $t_r$  における吸光度（終点吸光度） $A_r$  を予測し、 $C = K \times (A_s - A_b)$ （ここでKは検量線定数、 $A_s$ は反応液吸光度、 $A_b$ は試薬ブランク吸光度）を適用して濃度（又は活性値）Cを算出し、次いでこの値Cと予め設定された閾値Xとを比較し、値Cが閾値Xを越\*

10

\*えると、その場で直ちに再検要求信号を発して、再検操作を行うよう制御する。すなわち、コンピュータ19を制御してその検体についての割込み処理を行うよう駆動すると共に、試料分注ポンプ1を制御して分注検体量を減少させて（例えば1/2～1/5量）、再検を行うよう制御する（迅速モード）。但し、閾値として吸光度限界値（超高値）を用いずに正常値に近い値を採用した場合には、必ずしも分注検体量を低下させなくてもよい。このような再検は分析値の再確認のために有意義である。

【0020】そして、再検が不要（値CがX以下）の場合には、 $t_1 \sim t_r$  で得られる吸光度データに基づいて濃度Cを出力すると共に、これと並行して最終測定時間  $t_r$  までを順次測定し、この  $t_r$  で得られる吸光度に基づいて濃度C<sub>r</sub>を出力する（通常モード）よう構成されている。

【0021】以下、実際に実施した際のデータについて説明する。1試薬系の項目であるTP（総タンパク）濃度が異なる5種の試料（2g/dl（No. 1）、4g/dl（No. 2）、6g/dl（No. 3）、8g/dl（No. 4）、10g/dl（No. 5））について、第1試薬分注後（反応開始後）から一定時間毎の反応時間： $t_1, t_2, \dots, t_{16}$ における吸光度データ：As (1)、As (2)、…、As (16)を測定し、このうち反応時間  $t_1, t_2$  及び  $t_{16}$  の3点における吸光度データAs (1)、As (2) 及びAs (3) に基づいて、上記回帰式のk、a、bを求めて、 $t_{16}$ における終点吸光度As (16)<sub>r</sub>を予測し、実測値As (16)と比較した。このときの実測値及び予想タイムコースを図2に示す。

【表1】

試料	回帰式 $Y = k / (X - a) + b$			$As(16)_r$	$As(16) - As(16)_r$
	k	a	b		
No.1	-1252.54	-28.451	167.24	164.23	-0.93
No.2	-2574.82	-30.713	251.77	245.40	-2.40
No.3	-3384.02	-26.352	328.07	319.67	-0.17
No.4	-4827.36	-27.429	410.27	398.25	-2.75
No.5	-6156.15	-30.530	495.83	480.61	0.38

【0022】上記結果から、反応途中の初期の3点における吸光度でもって予測される終点吸光度As (16)<sub>r</sub>は、実測値の終点吸光度As (16)に対して有意な差はない。従って、前述したごとく、より詳しくは、図3に示すような制御プログラム（エンド法、レート法共通）を設定することによりレート測定用最終吸光度の測定を持つまでもなく、必要な検体についての再検を進行させることができる。もちろん、図3の代わりに、図4のごときエンドポイント法的な迅速モード→通常モードを設定した場合にも、反応終了時を待つまでもなく再検を進行させることができる。

40

【0023】

【発明の効果】この発明によれば、再検操作も含む分析結果出力までの時間を短縮することができる。すなわち、従来の装置においては、一連の分析結果が出力された後、必要な検体（正常値から著しく外れた検体）についての再検操作を行うことが余儀なくされていたが、この発明の装置によれば、分析結果出力前の段階、ことに反応開始後の初期吸光度立上り期間において、再検の要・不要の判定と再検操作の開始がなされるため、再検も含む全検体についての総分析時間を著しく短縮することができる。

50

## 【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の生化学自動分析装置の一例の要部構成説明図である。

【図2】吸光度変化についての実測値及び予測タイムコースの例を示すグラフ図である。

【図3】この発明の生化学自動分析装置の演算モードの一例を示すフローチャート図である。

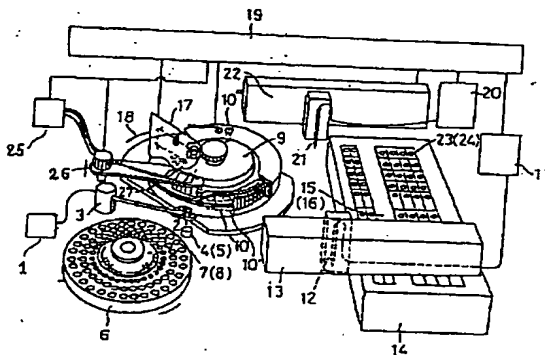
【図4】図3と同様な他の例のフローチャート図である。

## 【符号の説明】

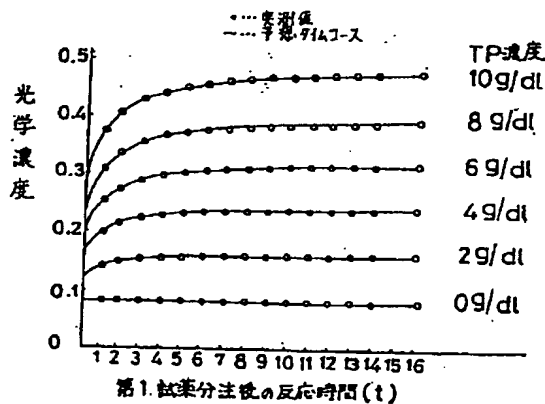
10

- 1 試料 (= 検体) 分注ポンプ
- 2 試料分注ノズル
- 9 反応ディスク
- 11 第1試薬分注ポンプ
- 12 第1試薬分注ノズル
- 17 分光器
- 19 制御及びデータ処理コンピュータ
- 20 第2試薬分注ポンプ
- 21 第2試薬分注ノズル

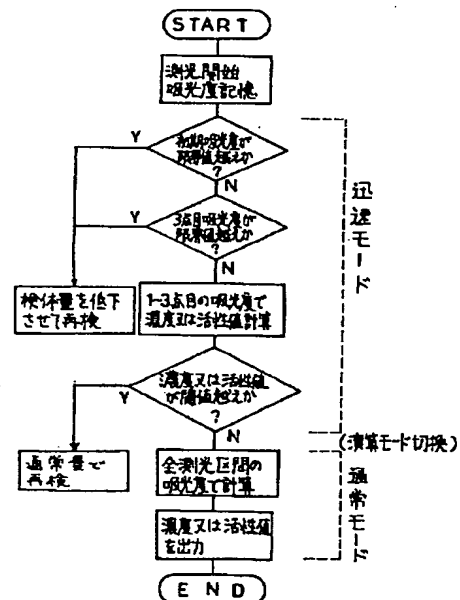
【図1】



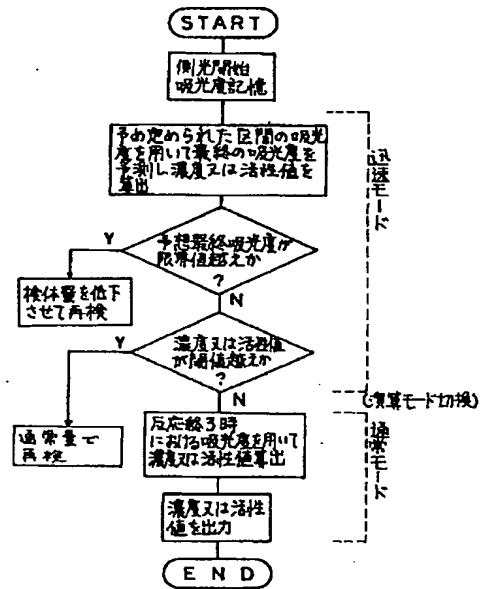
【図2】



【図3】



【図4】



【公報種別】公開特許公報の訂正

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】平成6年（1994）12月2日

【公開番号】特開平4-249744

【公開日】平成4年（1992）9月4日

【年通号数】公開特許公報4-2498

【出願番号】特願平2-418676

【訂正要旨】明細書誤載につき下記の通り全文を訂正する。

【国際特許分類第5版】

G01N 21/01            Z 7370-2J

21/59                Z 7370-2J

21/75                Z 7906-2J

35/00                A 7370-2J

【記】別紙のとおり